

脑白质病变发病机制的研究进展

赵 睿, 李梦圆*

黑龙江中医药大学第二临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月26日

摘 要

随着成像技术的逐步发展, 脑白质病变的高检出率日益引起关注。然而, 白质脑病的发病机理仍有许多疑问。在白质脑病发病的众多可能风险因素中, 只有年龄和高血压已被证实, 其他风险因素尚未明确。关于白质脑病的发病机制, 目前还没有令人信服的观点。本文回顾了白质脑病的发病机理, 并提出了一些预防和治疗思路。

关键词

脑白质病变, 发病机制

Research Progress on the Pathogenesis of White Matter Lesions in the Brain

Rui Zhao, Mengyuan Li*

The Second Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 25th, 2023; accepted: Dec. 19th, 2023; published: Dec. 26th, 2023

Abstract

The development of imaging techniques has progressively evolved, and the high detection rate of cerebral white matter lesions is a growing concern. However, the pathogenesis of white matter encephalopathy still leaves many questions. Among the many possible risk factors for the development of white matter encephalopathy, only age and hypertension have been demonstrated, while other risk factors have not been clarified. There are no convincing ideas about the pathogenesis of white matter encephalopathy. This article reviews the pathogenesis of white matter encephalopathy and suggests some ideas for prevention and treatment.

*通讯作者。

Keywords

White Matter Lesions, Pathogenesis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑白质病变(White matter lesions, WMLs)一词, 是由 Hachinski 创造的, 指的是一种脑白质病变, 在 CT 上表现为低密度、斑点状或絮状点状阴影, 以及点状阴影。它们可以通过 DTI 检测到, 是大脑各区域早期白质各向异性的一部分, 是脑小血管疾病最常见的影像学表现之一[1]。脑小血管病是指发生在颅内直径小于 200 μm 的小动脉、微动脉、微血管和小毛细血管的一系列病变, 可引起单纯运动性偏瘫、单纯感觉性中风、构音障碍和运动异常综合征[2]。WMLs 是神经纤维的疾病改变, 例如髓鞘的淡白、脱落、轴突的丧失、胶质细胞的异常、少突胶质细胞的死亡以及水肿, 这些疾病改变都对大脑白质的正常构造产生了影响[3]。病变的特征是大脑半球的脑室旁和(或)大脑半球中央半卵圆区出现缺血灶。在解剖学上, 神经纤维、轴突以及神经胶质细胞构成了脑白质的内部组成。主要供应脑白质的血管是软体动物的长穿孔动脉, 其特点是走向长, 血液的供给主要集中在血管的末端, 特别是, 供血的动脉会在脑室壁 3~10 mm 的位置汇集[4]。因此, 侧支循环几乎不存在。正常情况下, 白质动脉不像其他组织那样受到大量灌溉, 因此对血流动力学的影响非常敏感。伴随着脑白质疾病的发现频次逐渐增加, 公众对于它所带来的医学价值的认识也在逐步深化[1]。脑白质病变是脑小血管疾病常见类型, 患者以老年群体为主, 发病率为 50%~98% [5]。相关研究表明, WMLs 的受损失程度与 CSVD 患者认知功能障碍的发展呈明显的相关性[6]。认知功能受损的广泛 WMLs 主要会使执行功能、注意力、信息处理速度、记忆力和社会认知能力进行退化[7] [8]。脑白质的损伤往往与其他疾病相关, 随着病情的发展, 可能会出现认知问题, 脑梗塞和痴呆的风险也会增加。类似的研究表明, 执行功能障碍主要与前额叶纹状体信号通路的病变有关[9]。WMLs 会导致前额叶和皮层下通路(尤其是纹状体)之间的降序连接受损, 造成执行功能障碍, 主要体现为处理信息速度、精神运动效率、注意力和认知灵活性方面的缺陷。因此, 探究合理、有效的治疗方案对抑制脑白质病变进展具有重要意义[10]。然而, WMLs 的发病机制如今仍存在争议, 目前也没有明确以及临床有效的治疗靶点, 因此本文就白质病变的发病机制进行概述, 以期探讨出对脑白质病变的有效方案。

2. 低灌注及内皮损伤

经过整合一些国内外研究证实了脑血流量灌注不足的影响, 认为灌注不足是白质病变发生的主要机制。一项研究表明[11], 高血压和血压失控患者出现低血压会增加脑室旁白质受损的风险。这可能是由于患者适应了持续的高灌注状态, 在血压骤降后可能导致局部组织灌注不足, 最终导致发生 WMLs。脑白质分布在脑室周围和皮层下区域。深部白质病变(PVWMLs)主要由脉络膜动脉和纹状体动脉的分支供应, 由于这两部分血管网络中没有吻合分支, 因此容易造成脑缺血。相比之下, 脑室周围白质(DWMLs)主要由长穿孔动脉分支供应, 这些动脉吻合支丰富, 不易发生低灌注, 但容易发生小血管病变, 血管壁变厚、管腔变窄和变性[12]。造成血管内皮细胞损伤的原因有很多: 高血压、高尿酸和高同型半胱氨酸是常见的原因, 这三种因素会相互作用, 加剧血管内皮细胞损伤。血管内皮受损会导致内皮功能障碍, 这有利于

动脉栓塞和改变脑小动脉的血流, 而这正是 WMLs 的发病根源[13]。

3. 血 - 脑屏障破坏

血 - 脑屏障的功能是防止有毒有害物质从血液进入脑组织, 从而使大脑不遭受伤害, 这对大脑内环境的稳定和细胞的正常代谢十分重要[14]。当血 - 脑屏障遭到很多不明因素破坏时, 循环系统中可能含有有害物质的血液会直接从病变部位进入脑实质, 进一步破坏脑组织结构, 这同时也是脑白质病变发生的另一个重要机制[15]。据专家介绍[16], 脑白质病变一出现, 血脑屏障就会被破坏, 从而导致这些病变的进展。一些研究表明, 血脑屏障有可能在脑白质损伤一开始就受到破坏, 但目前还没有纵向研究表明这如何加剧脑白质损伤并导致其恶化, 这一问题有待探讨解决。

4. 细胞因子和氧化应激及炎症反应

脑源性神经营养因子广泛分布于海马体 and 大脑皮层, 可促进神经元的存活、分化和生长, 支持神经元成年后的存活和功能。炎症因子是 WMLs 发病的重要危险因素, 血清中高水平的炎症因子可导致血栓形成、脑血流受损、过氧化物形成, 加剧脑组织损伤并导致神经元凋亡。另外, 有报道证实脑缺血可导致炎症反应及氧化应激损伤, 这是脑白质病变进展的重要机制[17][18]。

5. 静脉胶原增生沉积

对脑白质病变患者的影像学研究表明, 脑静脉中的胶原沉积与脑白质病变的进展和严重程度密切相关。与动脉缺血不一样的是, 静脉缺血是一个长期较为静止的过程, 静脉系统的灌注特征与双侧脑白质病变相似。持续的静脉胶原沉积会导致静脉血管收缩和静脉回流受阻, 从而导致脑静脉血管压力升高。MOODY 等[19]最先提出了脑室旁静脉胶原增生的概念, 这主要是由于静脉壁增厚导致白质缺血性改变。

6. 遗传因素

一些研究表明, 基因表达异常和脑肠轴功能障碍也与脑白质病变有关。随着基因技术的飞速发展, 遗传因素在白质病变发生和发展中的重要性日益凸显。Sun 等人[20]研究发现, 雌激素受体 α -A 基因甲基化和血清同型半胱氨酸水平与 WMLs 严重程度和 WMLs 患者的认知障碍呈正相关, 这表明它们可能是诊断和治疗的潜在靶点。在研究过以家族史为重点的报告中显示[21], 在 WMLs 的不同病因中遗传因素可能占 55% 至 80%。与白质病变相关的基因类型尚未得到确认, 今后需要进行大量的实验研究, 为研究白质病变的可能机制提供依据。

7. 总结与展望

综上所述, 本病的发病机制与低灌注及内皮损伤、血 - 脑屏障破坏、细胞因子和氧化应激及炎症反应、静脉胶原增生沉积、遗传因素等有关。但是, 脑白质病变的发病机制非常繁复, 其中包括许多病因和病理生理机制, 然而, 不仅机制之间存在相互影响和相互作用, 而且发病机制也尚未研究细致, 需要进一步研究。脑白质是中枢神经系统的重要组成部分, 神经纤维聚集于此。脑白质中中枢神经细胞的髓鞘受损会导致脑白质病变, 从而使患者出现以下功能障碍症状[22]。因此, 白质病变是导致脑卒中、认知障碍、运动障碍、情绪障碍等各种临床症状的重要原因, 对老年人的生活质量及身心健康有重大影响, 因此临床上医者应加强对这方面的关注。未来, 分子生物学技术可作为神经影像学 and 神经科学等不同学科之间的桥梁, 从增加临床取样、延长随访时间、优化动物模型和探索新的特异性标志物等不同方面进一步研究 WMLs 的发病机制 and 治疗药物。现有的治疗干预措施对发病机制的认识有限, 基本上只满足于干预某单一的发病机制, 而忽视了不同机制之间的相互联系, 缺乏宏观上的整体调控。脑白质病变的发病

机制非常复杂, 涉及许多病理生理机制, 目前尚无法明确确定, 需要通过大量设计良好的实验研究来进一步探究, 从而为早期诊断和治疗脑白质病变奠定临床基础。

参考文献

- [1] Hachinski, V.C., Potter, P. and Merskey, H. (1987) Leukoaraiosis: An Ancient Term for a New Problem. *Archives of Neurology*, **44**, 21-23.
- [2] 郭彦俊, 温昌明. 神经介入治疗缺血性脑血管病的临床效果分析[J]. 罕见疾病杂志, 2023, 30(2): 19-20.
- [3] Filley, C.M. and Fields, R.D. (2016) White Matter and Cognition: Making the Connection. *Journal of Neurophysiology*, **116**, 2093-2104. <https://doi.org/10.1152/jn.00221.2016>
- [4] Pantoni, L. (2002) Pathophysiology of Age-Related Cerebral White Matter Changes. *Cerebrovascular Diseases*, **13**, 7-10.
- [5] 董卫青. 老年缺血性脑白质病变脑微出血的影响因素分析[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(18): 3178-3180.
- [6] Djabelkhir-Jemmi, L., et al. (2018) Differential Effects of a Computerized Cognitive Stimulation Program on Older Adults with Mild Cognitive Impairment According to the Severity of White Matter Hyperintensities. *Clinical Interventions in Aging*, **13**, 1543-1554. <https://doi.org/10.2147/CIA.S152225>
- [7] Levit, A., Hachinski, V. and Whitehead, S.N. (2020) Neurovascular Unit Dysregulation, White Matter Disease, and Executive Dysfunction: The Shared Triad of Vascular Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *GeroScience*, **42**, 445-465. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00164-6>
- [8] Kynast, J., Lampe, L., Luck, T., et al. (2018) White Matter Hyperintensities Associated with Small Vessel Disease Impair Social Cognition beside Attention and Memory. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **38**, 996-1009.
- [9] 肖林婷, 周少珑, 周辉, 等. 丁苯酞氯化钠注射液对脑白质病变治疗效果的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(18): 2283-2287.
- [10] Wang, S.K., Yuan, J.L., Guo, X.J., et al. (2017) Correlation between Prefrontal-Striatal Pathway Impairment and Cognitive Impairment in Patients with Leukoaraiosis. *Medicine*, **96**, e6703. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006703>
- [11] Kim, J.S., Lee, S., Suh, S.W., et al. (2020) Association of Low Blood Pressure with White Matter Hyperintensities in Elderly Individuals with Controlled Hypertension. *Journal of Stroke*, **22**, 99-107.
- [12] De Reuck, J., et al. (1971) The Human Periventricular Arterial Blood Supply and the Anatomy of Cerebral Infarctions. *European Neurology*, **5**, 321-334. <https://doi.org/10.1159/000114088>
- [13] Blair, G.W., Thrippleton, M.J., Shi, Y., et al. (2020) Intracranial Hemodynamic Relationships in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. *Neurology*, **94**, e2258-e2269.
- [14] Tjakra, M., Wang, Y., et al. (2020) Overview of Crosstalk between Multiple Factor of Transcytosis in Blood Brain Barrier. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, Article No. 1436.
- [15] 任腊梅, 郭爱红, 高春燕, 等. 脑白质病变危险因素及发病机制的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(7): 916-919.
- [16] Rosenberg, G.A., et al. (2016) Consensus Statement for Diagnosis of Subcortical Small Vessel Disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **36**, 6-25.
- [17] 翟吴剑文, 黄世敬. 脑白质病变发病机制的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(8): 888-890.
- [18] Li, S., Jiang, D., et al. (2019) Intrathecal Administration of Nanoclusters for Protecting Neurons against Oxidative Stress in Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. *ACS Nano*, **13**, 13382-13389. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b06780>
- [19] Moody, D.M., Brown, W.R., Challa, V.R., et al. (1995) Periventricular Venous Collagenosis: Association with Leukoaraiosis. *Radiology*, **194**, 469-476.
- [20] Sun, H.Y. and Qu, Q.M. (2019) Hypermethylation of ERa-A Gene and High Serum Homocysteine Level Are Correlated with Cognitive Impairment in White Matter Hyperintensity Patients. *QJM: An International Journal of Medicine*, **112**, 351-354. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz031>
- [21] Meschi, A.J. (2006) Ischemic Stroke as a Complex Genetic Disorder. *Seminars in Neurology*, **26**, 49-56.
- [22] 党丽丽, 刘瑞. 基于图像自动分割算法的 MRI 成像对脑小血管病患者脑白质病变的诊断分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2023, 21(9): 31-32+41.